UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 142

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NOUVEL ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE LE N-PHÉNYL - N-BENZYL DIMÉTHYLAMINOPROPANOL

## THÈSE

pour le Doctorat de l'Université

Mention Pharmacie

*Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1952*

PAR

MADELEINE BILLOT (SAINT-SAËNS)

PHARMACIEN

MEMBRES DU JURY

| | |
|---|---|
| MM. BRUSTIER | *Président* |
| C. SOULA | |
| BAISSET | *Assesseurs* |
| BLANC | |
| DELAS | *Suppléant* |

PARIS

IMPRIMERIE J. MARX & Cie

4, Impasse Sainte-Félicité, 4

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548905_0086

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 142

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NOUVEL ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE

# LE N-PHÉNYL - N-BENZYL DIMÉTHYLAMINOPROPANOL

## THÈSE

pour le Doctorat de l'Université

Mention Pharmacie

*Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1952*

PAR

MADELEINE BILLOT (SAINT-SAËNS)

PHARMACIEN

MEMBRES DU JURY

| | |
|---|---|
| MM. BRUSTIER | *Président* |
| C. SOULA | |
| BAISSET | *Assesseurs* |
| BLANC | |
| DELAS | *Suppléant* |

PARIS

IMPRIMERIE J. MARX & Cie

4, Impasse Sainte-Félicité, 4

—

1952

UNIVERSITE DE TOULOUSE

# FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | MM. |
|---|---|
| DOYEN | LEFEBVRE. |
| ASSESSEUR | SOREL (R.). |
| Doyens honoraires | GORSE, CALVET. |

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL, LAFFORGUE, MÉRIEL, CLERMONT, SERR, RIBAUT, VALLOIS.

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Clinique de neurologie et de psychiatrie | RISER. |
| Clinique médicale | TAPIE, MÉRIEL. |
| Clinique obstétricale | GUILHEM. |
| Physiologie | SOULA. |
| Clinique chirurgicale et du Cancer | DUCUING. |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA. |
| Chimie et Toxicologie | BRUSTIER. |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL. |
| Clinique chirurgicale et gynécologie | LEFEBVRE. |
| Anatomie | LAZORTHES. |
| Histoire naturelle | DELAS. |
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL (R.). |
| Pharmacie | CAUJOLLE. |
| Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose | MOREL. |
| Bactériologie, hygiène, médecine sociale | ANDRIEU. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.). |
| Matière médicale | VINCENT. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | (N.). |
| Anatomie pathologique | FABRE (J.). |
| Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale | CALVET. |
| Clinique ophtalmologique | CALMETTES. |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ (P.). |
| Médecine légale et du Travail | PLANQUES. |
| Histologie et Embryologie | BROUSSY. |
| Médecine Sociale | BOUNHOURE. |
| Thérapeutique | GADRAT. |
| Pathologie chirurgicale | GRIMOUD. |
| Clinique Odonto-Stomatologique | CADENAT. |
| Professeur à titre personnel | BAISSET. |
| Chimie pharmaceutique | BLANC. |
| Sans chaire | COULOUMA. |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | POULHÈS. |
| Histologie | BIMES. |
| Sciences naturelles | BOUISSET. |
| Pharmacie | COUTURIER. |
| | Mme |
| Botanique | DULUCQ-MATHOU. |
| Bactériologie | ENJALBERT. |
| | MM. |
| Chimie biologique | POLONOVSKI. |
| Physique médicale | AUVERGNAT. |
| Chimie | RACINE |

## AGREGES

| | MM. |
|---|---|
| Médecine | DARNAUD. |
| | GÉRAUD. |
| | DARDENNE. |
| | LAPORTE (J.). |
| | BAUDOT. |
| Ophtalmologie | DÉODATI. |
| Physique médicale | MARQUÈS. |
| Obstétrique | PONTONNIER. |
| Chirurgie | RIEUNAU. |
| | DIEULAFÉ. |
| | DAMBRIN (P.). |
| Oto-Rhino-Laryngologie | CLAUX. |
| Urologie | LHEZ. |

## COURS COMPLEMENTAIRES

| | MM. |
|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | GUILHEM. |
| Chimie biologique | DOUSTE-BLAZY. |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT. |
| Dermatologie et Syphiligraphie | BAZET. |
| Législation pharmaceutique. | BOUISSET. |
| Tuberculose | MOREL. |
| Chirurgie pulmonaire | DAMBRIN (P.). |
| Parasitologie | BAUDOT. |
| | Mme |
| Cryptogamie | DULUCQ-MATHOU. |
| | MM. |
| Hydrologie et géologie | ASTRE. |
| Anatomie médico-chirurg. | THOMAS. |
| Pharmacodynamie (Méd.) | BAISSET. |
| Pharmacodynamie (Pha.) | CAUJOLLE. |
| Bactériologie et Hygiène | LAPORTE. |
| Neuro-chirurgie | LAZORTHES. |
| Mycologie | MORQUIER. |
| Physiologie | LAPORTE (Y). |
| Psychiatrie | GAYRAL. |
| Urologie | LHEZ. |
| Histologie | PLANEL. |
| Secrétaire principal de la Faculté | ARGILAS. |

*La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.*
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE, A MA MERE

En faible témoignage de ma grande affection et de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULA,

*Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.*

Il y a quinze ans que je suis dans son laboratoire. Qu'il veuille croire à mon affection et à la fierté que j'éprouve à travailler avec lui.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD,

*Directeur de l'Institut National d'Hygiène,*
*Professeur de Physique à la Faculté de Médecine*
*et de Pharmacie de Toulouse.*

Qu'il me permette de le remercier de l'amitié et de l'affection qu'il me témoigne. Qu'il trouve ici l'expression de mon plus sincère et respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER,

*Professeur de Chimie et de Toxicologie*
*à la Faculté de Pharmacie de Toulouse.*

Qui m'a toujours traitée avec la plus grande bienveillance et la plus grande amitié. Qu'il accepte l'expression de ma profonde gratitude pour avoir voulu présider mon jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAISSET,

*Professeur à la Faculté de Médecine*
*et de Pharmacie de Toulouse.*

C'est lui qui m'a accueillie dans le laboratoire du Professeur SOULA. C'est de son amitié, vieille de tant d'années, que je le remercie avec émotion.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAS,

*Professeur de Sciences Naturelles*
*à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.*

Qui me révéla l'intérêt de la microbiologie. Je le remercie vivement de bien vouloir faire partie de mon jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANC,

*Professeur de Chimie pharmaceutique*
*à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.*

Je le remercie de l'accueil qu'il m'a toujours réservé dans son laboratoire de l'Hôtel-Dieu.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COLOMBIES,

*Chef de Travaux pratiques de Physiologie*
*à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.*

C'est lui qui m'enseigna les techniques de laboratoire. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A MES COLLABORATRICES

Madame BLUM, Mademoiselle GOMIS, Madame HAIGHT, qui ne me ménagent jamais leur aide et leur temps. Qu'elles soient assurées de mon affectueuse reconnaissance.

*Je remercie M. le Docteur BICKEL, Professeur à la Faculté de Médecine de Genève, qui a bien voulu me permettre d'utiliser certains de ses travaux.*

*Je remercie M. DELGA, Docteur ès Sciences, qui m'a fait part de son expérience des techniques biologiques et qui m'a aidée de ses conseils.*

*Je remercie M. DEPAGES, Pharmacien, qui s'est chargé des essais galéniques.*

*Je ne saurai oublier M. le Docteur MOYNIER et M. CAVASSE, qui ont mis à ma disposition des échantillons de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.*

# INTRODUCTION

Nous nous sommes proposés dans ce travail, l'étude d'un nouvel antihistaminique de synthèse : le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

Mais, nous avons essayé, dans une première partie, de résumer les études qui ont précédé la mise au point et l'introduction en thérapeutique de cette importante série de corps : les antihistaminiques de synthèse.

PREMIERE PARTIE

# L'ALLERGIE - L'HISTAMINE - LES ANTIHISTAMINIQUES

On groupe en clinique, sous le nom de syndromes allergiques, des faits morbides se traduisant par une symptomatologie brutale où apparaissent des phénomènes de vaso-dilatation capillaire, des contractions des muscles lisses — surtout bronchiques et digestifs — et des hypersécrétions

Les allergies comptent parmi les affections les plus souvent rencontrées par le médecin praticien. D'après Bickel, on peut admettre que 10 % des humains sont atteints de manifestations allergiques, la consommation d'aliments conservés et l'emploi de plus en plus fréquents de médicaments chimiothérapiques ou biologiques susceptibles de déclencher des phénomènes d'intolérance, font que les manifestations allergiques se trouvent aujourd'hui en voie de net accroissement.

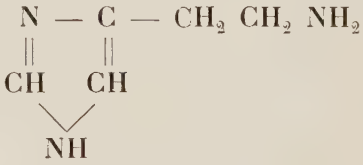
En raison de notre méconnaissance de la nature des phénomènes allergiques, la thérapeutique de ces affections demeura longtemps empirique et peu satisfaisante. Lorsque sous l'impulsion des travaux de Richet, d'Artus et de Von Pirquet, l'on commença à comprendre que les maladies allergiques étaient apparentées à l'anaphylaxie; des méthodes de traitement plus logiques furent appliquées. Celles-ci visaient soit à écarter des sujets sensibles, les allergènes en cause, soit à les désensibiliser à l'action de ces derniers, soit encore

à en combattre les effets par divers produits capables de les détruire ou d'en contrecarrer l'action.

De nombreuses médications furent ainsi préconisées, les unes efficaces, les autres de valeur douteuse; les plus utilisées furent le calcium, l'hyposulfite de soude, l'éphédrine et diverses vitamines. De toutes ces médications, il n'en est aucune qui soit pleinement satisfaisante; c'est la raison pour laquelle l'introduction récente des antihistaminiques de synthèse fut un *événement particulièrement heureux.*

L'application des antihistaminiques au traitement des affections allergiques fut préparée dès 1910 par les recherches de Dale, Laidlaw et leurs collaborateurs, qui montrèrent l'identité des symptômes des états anaphylactiques et de ceux réalisés par une injection d'histamine.

Nous rappellerons que l'HISTAMINE fut synthétisée par Windaus et Vogt en 1907 et retirée de l'ergot de seigle en 1910 par Barger et Ackermann. C'est la β imidazolyéthylamine



C'est un produit de décarboxylation d'un aminoacide, l'histidine qui se trouve dans les protéines. Les derniers travaux d'Ackermann et de Kutscher indiquent que différentes bactéries peuvent accomplir cette décarboxylation.

L'Histamine, poudre cristalline blanche, est une base forte, soluble dans l'eau qui habituellement se trouve combinée à l'acide phosphorique.

La recherche et la détermination de l'histamine ont été faites surtout par des techniques biologiques, telles

que l'étude de la contraction de l'iléon terminal ou les cornes utérines de cobaye, dont on connaît depuis longtemps la grande sensibilité à l'histamine (Guggenheim et Loeffler, 1916). La méthode de Barsoum et Gaddum modifiée par Code est d'un emploi très répandu. On a aussi étudié la comparaison avec la chute de la pression sanguine produite par une dose standard d'histamine.

Des méthodes chimiques colorimétriques ont été aussi décrites.

L'identification de l'histamine dans le sang, dans les urines et dans les selles a été faite par la chromatographie sur papier. Récemment l'histamine a été isolée en assez grande quantité et très pure à partir de liquides biologiques (Mc Intire, Roth, Shaw).

Les propriétés de l'histamine sont des plus confuses. Alors qu'elle est très toxique pour certains animaux, elle est très bien tolérée par d'autres. Alors qu'elle cause un spasme violent des muscles lisses du cobaye, elle n'affecte pas ceux du lapin et même elle dilate certains organes du rat. Elle dilate les artérioles chez le chien, le singe et l'homme, elle a des effets contraires chez le rat. La seule action qui apparaît régulièrement chez tous les mammifères est son action sur la sécrétion gastrique.

Lorsque Dale, Laidlaw et leurs collaborateurs effectuèrent leurs premières recherches sur l'action pharmacologique de l'histamine, ils furent frappés du fait que le tableau symptomatique du choc histaminique, tel qu'on le réalise par l'injection intraveineuse d'une dose appropriée d'histamine, ne se présentait pas d'une façon uniforme chez les divers animaux d'expérience, mais qu'il différait de curieuse façon d'une espèce à l'autre. Ils remarquèrent en particulier qu'il existait dans les diverses espèces animales dont nous avons vu qu'elles extériorisent de façon très différente le complexus symptomatique de l'anaphylaxie, une similitude extraordinaire entre les manifestations individuelles de

l'anaphylaxie et le tableau de l'intoxication histaminique.

Ainsi le cobaye, animal de choix pour l'étude des manifestations anaphylactiques, présente comme caractère dominant du choc anaphylactique une contracture spasmodique de la musculature des bronches; cette même contracture est chez lui, le caractère essentiel du choc histaminique. Chez le lapin le choc anaphylactique entraîne la mort par suite d'une vaso-constriction pulmonaire compliquée de dilatation du cœur droit; l'histamine tue cet animal par le même mécanisme. Chez le chien, on observe au cours du choc anaphylactique aussi bien qu'au cours du choc histaminique, une vasodilatation capillaire généralisée, avec augmentation de la perméabilité vasculaire et chute importante de la tension artérielle. Enfin le rat et la souris sont relativement réfractaires au choc histaminique aussi bien qu'au choc anaphylactique; ils deviennent sensibles à l'un et à l'autre après extirpation des médullo-surrénales.

Il est dès lors naturel de supposer, en dépit des discordances légères qui existent entre certains caractères mineurs du choc histaminique et du choc anaphylactique, que ce dernier est en relation avec la libération, au niveau des organes où s'effectue la collision de l'antigène et des anticorps, d'une plus ou moins grande quantité d'histamine, ou tout au moins d'une substance douée des propriétés biologiques voisines de celles de l'histamine (*substance* H. de Lewis). Cette notion bien qu'elle fasse actuellement encore l'objet de certaines controverses, a été acceptée par la plupart des physiologistes d'aujourd'hui.

S'il fut relativement aisé de démontrer que le choc anaphylactique expérimental s'accompagnait de la libération d'une substance présentant les caractères biologiques essentiels de l'histamine, il fut moins facile d'apporter la preuve de la pathogénie histaminique des maladies allergiques. Les premiers arguments furent

d'ordre purement descriptif. Lewis et Grant établirent en 1936 que les papules de l'urticaire alimentaire et du dermographisme spontané se confondaient morphologiquement avec les réactions cutanées de l'histamine, et qu'elles se caractérisaient comme elles, par le développement successif d'une rougeur localisée, d'une aréole érythémateuse réflexe, puis d'une papule œdémateuse centrale, phénomène aujourd'hui connu sous le nom de triple réaction cutanée de Lewis (1). Horton et Bray signalaient que les réactions locales et générales qui caractérisent l'hypersensibilité au froid réalisaient un tableau remarquablement superposable à celui de l'intoxication histaminique, et qu'on observait dans les deux cas, en plus des lésions cutanées érythémateuses et urticariennes, une chute de tension artérielle, de la tachycardie et de l'hyperchlorhydrie gastrique.

Dans l'espoir de trouver un argument plus probant, plusieurs auteurs s'appliquèrent à doser l'*histaminémie* des sujets atteints d'affections allergiques, pensant pouvoir démontrer qu'une décharge d'histamine se superposait chez eux aux paroxysmes de la maladie.

Fiessinger et Gajdos furent les premiers à observer que l'histaminémie des urticairiens mesurée par la méthode colorimétrique de Schwartz et Riegert, normale en dehors des poussées, s'élevait à l'occasion de celles-ci au point d'atteindre de 10 à 50 fois le taux normal. La même hyper-histaminémie fut observée par Cerqua au cours des accès d'asthme et de migraines, par Parrot à l'occasion des poussées douloureuses de l'ulcère gastro-duodénal (dosages biologiques Barsoum et Gaddum). On sait d'autre part, à la suite de travaux de Katz et de Pellerat, qu'une quantité appréciable d'histamine peut être libérée par la peau à l'occasion de certaines réac-

(1) Des recherches sur l'application du test de Lewis pour l'obtention d'un classement des « types neuro-végétatifs » ont été poursuivies dans les Laboratoires du Professeur Soula par lui-même et ses collaborateurs dont nous sommes.

tions allergiques cutanées et que les leucocytes dont Code a démontré qu'ils constituaient le réservoir naturel de l'histamine du sang, libèrent cette substance lorsqu'on ajoute *in vitro* au sang d'un sujet allergique, une quantité adéquate de l'antigène spécifique correspondant.

En opposition avec ces constatations, on a reconnu des cas nombreux dans lesquels l'histaminémie ne subissait pas d'aussi nette augmentation, ce qui fait dire à Rose que les maladies allergiques se caractérisaient non par une hyper-histaminémie paroxystique obligatoire au cours des accès, mais plutôt par des fluctuations excessives du taux de l'histamine des humeurs.

Quelle que soit en définitive la signification réelle, la conception de l'origine histaminique et des maladies allergiques présente un intérêt primordial du fait qu'elle a servi de point de départ à diverses tentatives thérapeutiques effectuées dans des directions très différentes.

Voici, très résumés, ces différents essais (Bickel) :

### 1° Essai de désensibilisation à l'histamine

Le premier antihistaminique utilisé fut l'histamine elle-même. A la suite des expériences d'Eichler et de Karady, qui crurent avoir démontré qu'il était possible de provoquer chez l'animal, grâce à l'injection répétée de petites doses d'histamine, un état d'accoutumance à cette substance, doublé d'une augmentation de la résistance vis-à-vis du choc anaphylactique expérimental, divers auteurs ont entrepris chez les sujets atteints de maladies allergiques, des essais de désensibilisation à l'histamine. Quatre techniques ont été préconisées dans ce but :

1° Les injections sous-cutanées ou intradermiques d'histamine à doses progressives.

2° Les scarifications cutanées.

3° L'iontophorèse histaminique.

4° L'injection intraveineuse lente d'une solution diluée de phosphate acide d'histamine dans du sérum physiologique.

Ces méthodes appliquées au traitement de l'asthme (Ramirez, Ernstene, Dzsinich, Dudan, Epstein), de l'urticaire (Fiessinger, Gajdos, Cain, Smith), de la migraine (Horton, Friedlander), du vertige de Ménière (Sheldon, Atkinson) et de l'ulcère de l'estomac (Lambling) ont donné des résultats assez contradictoires, comportant parfois des succès étonnants, presque instantanés, plus souvent d'incontestables échecs. Pour cette raison l'histaminothérapie des maladies allergiques ne compte plus aujourd'hui que peu de partisans convaincus.

### 2° L'histamine-azoprotéine

Fell, Rodney et Marshall — se basant sur le fait que l'injection répétée d'histamine, substance de faible P.M. et rapidement dialysable, est incapable de provoquer la formation d'anticorps — ont essayé de tourner la difficulté en combinant l'histamine à une protéine susceptible de tenir le rôle d'haptène. La substance ainsi obtenue, à laquelle les auteurs donnent le nom d'histamine azoproétine ou hapamine, possède des propriétés antigènes et son injection au cobaye détermine la formation de précipitines dont Fell a démontré qu'elles étaient spécifiques pour le groupement histaminique de l'hapamine. L'administration d'histamine azoproétine provoque également chez l'homme la formation d'anticorps spécifique et on a pu montrer que le sanb des malades traités par cette substance était susceptible de neutraliser l'histamine *in vitro*.

Cependant les résultats cliniques ont été généralement décevants.

### 3° L'histaminase

Best et Mac Henry ont montré en 1930 que les extraits aqueux, fraîchement préparés de divers organes, plus spécialement des reins et des intestins, avaient la propriété de détruire l'histamine mise en contact direct avec eux. Ils constatèrent ensuite, que la plupart des tissus animaux étaient doués de la même propriété, due à l'intervention d'une substance inactivante, à laquelle ils donnèrent, en raison de ces propriétés enzymatiques, le nom d'*histaminase*. Peu après sa découverte, l'histaminase, mise dans le commerce sous le nom de torantil, fut appliquée par plusieurs auteurs au traitement des affections allergiques, dans l'espoir que ce ferment, administré à doses appropriées, serait capable de neutraliser l'histamine libérée en excès et d'atténuer ainsi les symptômes des maladies de type anaphylactique. Aux résultats encourageants du début, devait succéder une longue série d'échecs et la plupart des travaux récents concluent que, l'histaminase, quoique fort intéressante du point de vue biologique, ne possède qu'une *activité* thérapeutique médiocre.

### 4° Action histaminique de certains acides aminés

Edlbacher, Sacker et Bauer, de Bâle, montrèrent en 1937 que certaines animes naturelles, l'histidine, l'argimine, la cystéine et certains dérivés de la guanidine inhibaient nettement, lorsqu'on les utilisait à la concentration de 1 à 2 %, la contraction histaminique de l'anse intestinale et de l'utérus isolés du cobaye. Les mêmes substances préviennent, comme l'ont montré Ackermann et Wasmuth, la contraction anaphylactique des organes sensibilisés *in vitro*, selon la technique de Schulz-Dale. Ces amines possèdent dès lors, non seulement une action antihistaminique, mais aussi une action anti-anaphylactique évidente. Cependant, l'effet des amines d'Edl-

BACHER, aussi net qu'il puisse être *in vitro*, ne se manifeste guère *in vivo*. Ces substances deviennent pratiquement inactives contre le choc anaphylactique expérimental et ne neutralisent que très partiellement l'intoxication histaminique de l'animal (LANDAW et GAY).

### 5° Novocaïne intraveineuse

Des amines naturelles étudiées par EDLBACHER, on peut rapprocher la novocaïne, substance aminée synthétique, dont l'activité antihistaminique, mesurée sur l'anse intestinale du cobaye, est sensiblement égale à celle de l'histidine. Grâce aux recherches pharmacodynamiques inaugurées en 1942 par DAUTREBANDE, on sait que la novocaïne présente, en plus de ces effets anesthésiants locaux, une action antiacéthycholinique et antinicotinique puissante (HAZARD et FROMMELL). Ces mêmes auteurs ont montré, de même que HALPERN, par des tests pratiqués à l'aide de la technique des aérosols et de l'anse intestinale isolée du cobaye, que la novocaïne était douée de propriétés antihistaminiques. Par la novocaïne, on a eu quelques résultats spectaculaires dans le traitement de l'asthme bronchique et de quelques affections allergiques (MOZER). Le mode d'action de la novocaïne demeure assez mystérieux. Des études de HAZARD, de FROMMELL, il résulterait que les propriétés antiallergiques de la novocaïne ne peuvent être attribuées à son seul effet antihistaminique (1).

---

(1) Nous devons citer les résultats remarquables que l'on a notés depuis trois ans, dans le traitement des états allergiques par l'*A.C.T.H.* (corticotrophine hypophysaire) et la *Cortisone*. D'après PASTEUR VALLERY-RADOT et B. N. HALPERN : « A de rares exceptions près, il est possible de faire cesser par l'administration de l'A.C.T.H.; toute crise d'asthme et surtout l'état de mal asthmatique. Malheureusement cette amélioration n'est que passagère. Dans les dermites allergiques du type eczéma, les résultats obtenus avec les hormones hypophyso-surrénaliennes sont parfois aussi remarquables que dans l'asthme. Mais ici aussi le succès est éphémère et ne se prolonge guère au delà du traitement ».

### 6° Les antihistaminiques de synthèse

En opposition avec l'activité antihistaminique mineure des produits que nous venons de passer en revue, nous connaissons aujourd'hui, grâce aux recherches inaugurées en 1933 par Fourneau et Bovet à l'Institut Pasteur de Paris, une série de produits dont l'action antihistaminique, plusieurs milliers de fois plus puissante que celle de la novocaïne et des amines naturelles d'Edlbacher, constitue la propriété pharmacologique dominante. Les premiers produits ont été synthétisés et étudiés à l'Institut Pasteur dans les laboratoires de Fourneau par Bovet et A.M. Staub qui, considérant :

*a*) L'analogie de structure chimique entre l'adrénaline, l'acétylcholine et l'histamine.

*b*) L'existence de substances, dites paralysantes du sympathique (l'ergot de seigle, la yohimbine) opposées à l'adrénaline et des produits atropiniques dont l'effet s'opposait à l'acétylcholine, avaient supposé que l'on pouvait trouver dans des séries chimiques, des antagonistes de l'histamine. De leurs recherches naquit le 929 F qui est la thymoxyéthyldiéthylamine. (Les premières observations sur l'antagonisme exercé par ce composé vis-à-vis de l'histamine datent de 1937, mais la synthèse du produit était connue depuis 1910.)

En 1942, Halpern en réalisant la synthèse de l'antergan montra :

*a*) Du point de vue chimique, l'importance de la chaîne :

$$R\text{-}N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_2$$

La chaîne diéthyle de Bovet et Staub ne donne que des produits peu actifs.

*b*) Du point de vue expérimental, la mise en évidence d'une activité antihistaminique, spécifique sur presque tous les effets de l'histamine.

*c*) Du point de vue thérapeutique, ce fut la démonstration des effets positifs remarquables de cette série de corps.

Il résulte des travaux d'Halpern (antergan, phénergan, multergan), de Bovet et Walthert (néo-antergan), de Mayer et Brousseau (pyribenzamine), de Meier et Bucher (antistine), de Loew et Kaiser (bénédryl), de Lehman (théphorine), que les divers antihistaminiques s'identifient remarquablement quant à leurs propriétés de base et qu'ils ne diffèrent entre eux que par l'intensité de leur action et leur plus ou moins bonne tolérance par l'organisme.

Il existe trois groupes de substances antihistaminiques (Bovet), se rapprochant :

1° Des sympathomimétiques et des sympatholytiques,

2° Des parasympatholytiques,

3° De l'histamine.

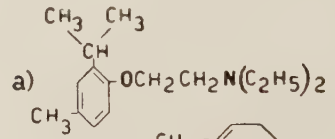
Nous nous rapporterons au tableau qu'a établi Bovet.

TABLEAU I

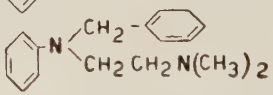
**Constitution des types principaux d'antihistaminiques de synthèse**

## ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE SE RATTACHANT AUX SYMPATHOMIMETIQUES ET SYMPATHOLYTIQUES

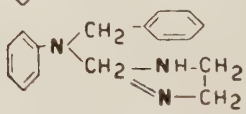
ETHERS PHENOLIQUES
929 F. (a)



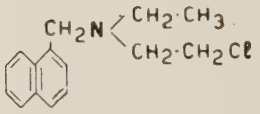
PHENYLETHYLENES DIAMINES
1571 F
ANTERGAN (b)
DIATRINE



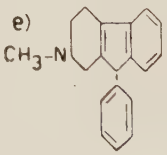
DERIVES DE L'IMIDAZOLINE
ANTISTINE (c)



DERIVES DE LA β-CHLORETHYLAMINE (d)



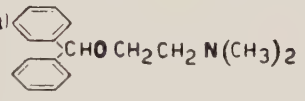
TETRAHYDROPYRIDENDENES
THEPHORINE (e)



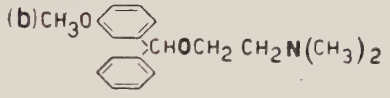
# ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE SE RATTACHANT AUX PARASYMPATHOLYTIQUES ET SPASMOMYTIQUES

ETHERS BENZILIQUES ET DERIVES

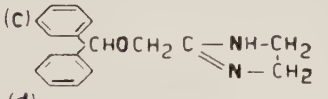
BENADRYL (a)
DECAPRYN




HISTAPHENE (b)

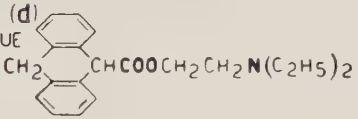



ANTADRIL (c)



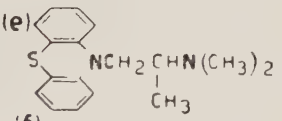

DERIVES ESTERS

ESTERS DE L'ACIDE PHENYLTHIENYLGLYCOLIQUE
ESTERS DE L'ACIDE DIHYDRO ANTHRACENE CARBONIQUE (d)



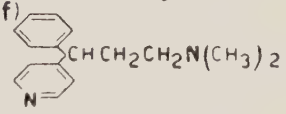

PHENOTHIAZINES

PHENERGAN (e)
AMIDRYL
PYRROLAZOTE




DIPHENYLAMINOPROPANE ET DERIVES

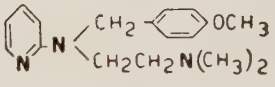
ASPASAN
TRIMETONE (f)



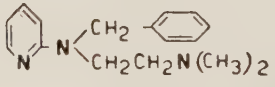
# ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE SE RATTACHANT A L'HISTAMINE

PYRIDINE-ETHYLENE-DIAMINES

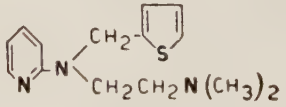
NÉO-ANTERGAN (a)
(Antisan, Pyranisamine NNR)

a) 

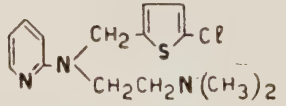
PYRIBENZAMINE (b)
(Tripelennamine NNR)

b) 

HISTADYL (c)
(Thenylène, Thenylpyramine NNR)

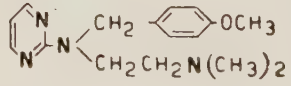
c) 

CHLOROTHÈNE
Win. 2848 (d)

d) 

PYRIMIDINE-ETHYLENE-DIAMINES

HETRAMINE
NEOHETRAMINE (e)

e) 

Ce tableau nous montre la diversité chimique des différents antihistaminiques et met en évidence la présence dans tous ces composés de la chaîne

$$R\text{-}N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_2$$

Mais à cette diversité chimique correspond une grande homogénéité des propriétés pharmacodynamiques. Nous ne pouvons mieux faire que de nous reporter au tableau de Bovet, qui montre l'action des antihistaminiques sur les effets pharmacodynamiques de l'histamine :

**Action des antihistaminiques sur**

| | |
|---|---|
| *Toxicité* | Chien, Lapin, Cobaye<br>Souris |
| *Circulation* | |
| Pression artérielle | Chien, Chat<br>Lapin (sous narcose)<br>Lapin (normal)<br>Lapin<br>Rat |
| Pression pulmonaire | Lapin |
| Activité vasomotrice | |
| Oreille | Lapin |
| Train postérieur | Chien<br>Lapin |
| Rate | Chat |
| Artères coronaires | Lapin<br>Chat, Chien |
| Peau | Homme, Chien |
| Activité cardiotonique | |
| Cœur isolé | Chat, Lapin |
| Oreillette isolée | Lapin |
| Perméabilité capillaire | |
| Concentration sanguine | Chien |
| Capillaires cutanés | Homme, Chien |
| Endothéliums vasculaires | Cobaye, Rat |
| *Respiration* | |
| Musculature bronchique | Homme, Chien, Lapin, Cobaye |
| Bronches et poumons isolés | Cobaye |
| *Appareil digestif* | |
| Musculature de l'estomac | |
| Musculature de l'intestin | Chien, Lapin, Cobaye |
| Sécrétion salivaire | Chien<br>Chat |
| Sécrétion pancréatique | Chien |
| Sécrétion gastrique | Homme, Chien, Rat, Pig<br>Chat |
| Ulcère gastrique | Chien, Cobaye |
| *Appareil génito-urinaire* | |
| Utérus isolé. | Chat, Lapin<br>Cobaye<br>Rat |
| Utérus *in situ* | Cobaye |
| *Organes des sens* | |
| Sécrétion lacrymale | Chat |
| Membrane nictitante | Chat |
| Céphalée histaminique | Homme |

(*) A l'exception du Bénadryl, qui, dans certaines ex
par tous les auteurs.

l

**harmacodynamiques de l'histamine**

| Action propre de l'histamine | Protection réalisée par les antihistaminiques |
|---|---|
| | Antagonisme |
| | Sans effet, Synergie |
| ypotension | Antagonisme |
| ypotension | Antagonisme, sans effet |
| ypotension | Antagonisme |
| ypertension initiale | Antagonisme |
| ypotension | Antagonisme |
| ypertension | Antagonisme |
| saconstriction | Antagonisme |
| sodilatation | Antagonisme |
| soconstriction | Antagonisme |
| soconstriction | Antagonisme |
| soconstriction | Antagonisme |
| sodilatation | Antagonisme |
| sodilatation (Réaction de Lewis) | Antagonisme |
| croissement du tonus, Tachycardie | Antagonisme |
| croissement du tonus | Antagonisme |
| moconcentration | Antagonisme |
| gmentation de la perméabilité (Réaction de Menkin) | Antagonisme |
| croissement de la granulopexie | Antagonisme |
| onchoconstriction | Antagonisme |
| onchoconstriction | Antagonisme |
| ntraction | Antagonisme |
| ntraction | Antagonisme |
| persécrétion | Sans effet |
| persécrétion | Antagonisme |
| persécrétion | |
| persécrétion | Sans effet (*) |
| persécrétion | Synergie |
| rmation d'ulcère | Sans effet |
| ntraction | Antagonisme |
| ntraction | Antagonisme, Synergie |
| lâchement | Sans effet |
| ntraction | Antagonisme |
| persécrétion | Antagonisme |
| ntraction | Antagonisme |
| phalée | Antagonisme |

manifesté un antagonisme qui n'a pas été cependant observé
rès Bovet et Bovet Nitti, 1948, et Meier et Bucher, 1949.)

Les pharmacologues se sont efforcés de mettre à la disposition des cliniciens des produits d'action antihistaminique de plus en plus élevée, dont les meilleurs sont susceptibles, à doses appropriées, de protéger l'animal contre un minimum de 100 à 200 doses mortelles d'histamine.

Ces effets ne se retrouvent pas dans les mêmes proportions en clinique, il existe même une discordance entre les faits enregistrés au laboratoire et les observations cliniques. Cette différence entre l'effet thérapeutique et l'activité antihistaminique testée chez l'animal démontre que, si les antihistaminiques sont régulièrement doués de propriétés anti-allergiques, ces deux termes ne doivent pas être considérés comme synonymes (Bickel). Les recherches sont dirigées vers la synthèse de produits dont l'action antihistaminiques ne soit pas contrecarrée par trop d'actions secondaires indésirables (Bickel).

L'étude pharmacologique a été plus poussée sur l'animal que sur l'homme. D'après Bickel, on peut distinguer chez l'homme, comme chez l'animal d'expérience, trois groupes d'effets principaux :

1° Les effets antihistaminiques,

2° Les effets antiallergiques,

3° Les effets dits accessoires.

**Effets antihistaminiques.**

*a*) Les antihistaminiques de synthèse combattent efficacement les effets secondaires (congestion du visage, céphalées, accélération du pouls, chute de tension artérielle) qui accompagnent occasionnellement l'injection d'histamine, telle qu'on la pratique en vue de l'analyse du suc gastrique. Les résultats sont naturellement plus rapides lorsque le médicament est administré par voie d'injection.

*b*) Les antihistaminiques suppriment ou atténuent la triple réaction cutanée, et plus spécialement la papule et l'aréole érythémateuse, dues à l'injection intradermique d'une petite quantité d'histamine.

Cet effet peut être obtenu avec différents antihistaminiques. L'action antipapuleuse de l'antihistaminique est plus marquée lorsqu'il est appliqué localement, au lieu même de l'injection préalable d'histamine, que lorsqu'il est administré par voie buccale ou par injection.

*c*) Au niveau de l'estomac, les antihistaminiques ne s'opposent généralement pas à l'hypersécrétion qui constitue l'une des caractéristiques les plus marquantes de l'action physiologique de l'histamine.

**Effets antiallergiques.**

En raison des dangers que provoquerait chez lui la réalisation d'un choc anaphylactique expérimental, les effets antiallergiques des antihistaminiques ont été étudiés chez l'homme au niveau des papules cutanées, provoquées par l'injection intradermique de divers allergènes, et plus particulièrement de pollens ou d'allergènes chimiques chez les sujets sensibilisés. Serafini, Friedlander, Arbesman, ont montré que les papules de nature allergique étaient plus résistantes à l'action préventive des antihistaminiques que les papules provoquées par l'injection d'histamine. La papule qui résulte de l'injection intradermique d'un allergène, si elle peut être atténuée par l'administration locale d'un antihistaminique, n'est jamais influencée par l'administration buccale du même produit, fut-ce à doses très élevées. On doit penser, soit que la libération d'histamine ne joue qu'un rôle secondaire dans la genèse des papules urticariennes dues à l'action des antigènes polliniques ou médicamenteux, soit que la quantité d'histamine libérée est trop considérable pour être entièrement neutralisée par le produit antihistaminique. Diverses expériences tendent à faire admettre que la première hypo-

thèse est exacte et que les autres réactions allergiques locales, ne sont que partiellement conditionnées par une libération d'histamine. C'est pour la même raison, sans doute, que Boquet n'a pu réussir à modifier par les antihistaminiques la réaction tuberculinique intracutanée du cobaye, ni la réaction anaphylactique locale au sérum de cheval. Ces expériences démontrent la complexité des réactions locales provoquées par la rencontre de l'antigène et des anticorps, réactions auxquelles participent simultanément les cellules, les hormones et les vaisseaux.

**Effets accessoires.**

Tout en se caractérisant essentiellement par leurs propriétés antihistaminiques et antiallergiques, les antihistaminiques de synthèse présentent certains effets accessoires qui n'ont été que très mal étudiés chez l'homme, effets qui sont dus en partie et selon les produits envisagés, à leur action sympathomimétique, sympatholytique ou atropinique accessoire.

*a*) En application locale sur l'œil, certains antihistaminiques provoquent, lorsque la concentration en est suffisante, une action atropinique se traduisant par une légère mydriase accompagnée d'une difficulté de l'accommodation.

*b*) Au niveau de l'appareil cardio-vasculaire, l'action des antihistaminiques de synthèse peut se traduire lorsque ces produits sont administrés à fortes doses et durant une période suffisamment prolongée, par une légère dépression de la tension artérielle. Il semblerait, d'après certaines observations de Page et Green, que cette hypotension qui demeure toujours peu importante, soit en relation avec une vaso-dilatation des artérioles précapillaires.

*c*) Contrairement aux médicaments sympathicomimétiques en général, la plupart des antihistaminiques de

synthèse exercent, au niveau du système nerveux central, une influence déprimante importante qui se traduit essentiellement par une tendance à la somnolence. Ils possèdent, en outre, une action anesthésiante locale, signalée par HALPERN lors de ses études sur l'antergan, action qui dépasse nettement en efficacité celle de la novocaïne et qui joue peut-être un rôle dans l'action thérapeutique de ces médicaments.

*b*) Citons, encore, parmi les effets dits accessoires des antihistaminiques, l'action remarquable qu'ils exercent sur la perméabilité vasculaire. Celle-ci mesurée chez l'homme par l'épreuve de la fluorescéine diminue fortement sous l'influence des antihistaminiques. Comme il est démontré depuis longtemps, que l'histamine augmente au contraire, cette perméabilité, il est tentant d'en conclure que l'action des dérivés antihistaminiques s'effectue ici encore par le mécanisme d'une neutralisation de l'histamine des tissus (BICKEL).

Les antihistaminiques de synthèse ont été appliqués à la thérapeutique de toutes les maladies allergiques : la maladie du sérum, l'asthme, le rhume des foins, la rhinite vasomotrice, la conjonctivite allergique, la migraine, l'hypersensibilité au froid et aux agents physiques, les intolérances médicamenteuses. On les emploie aussi dans le traitement des maladies qui s'accompagnent de manifestations d'intoxication histaminique et dans les états où l'on peut espérer que les propriétés accessoires des antihistaminiques, tels leur action anesthésiante locale ou leur effet sur la perméabilité vasculaire, soient susceptibles d'exercer une influence symptomatique favorable.

Après cet exposé, nous voyons, comme dit HALPERN, que cette dénomination d'antihistaminique est à la fois trop large et trop étroite. Trop large, parce que ces corps sont incapables de s'opposer à certains effets essentiels de l'histamine, les effets sécrétoires, et parce qu'ils ne

combattent que partiellement l'action inhibitrice de l'histamine sur la circulation. Trop étroite, car ces corps ont des propriétés pharmacodynamiques personnelles qui n'ont souvent aucun rapport avec leur activité antihistaminique (Halpern).

Le problème du mécanisme d'action des antihistaminiques n'est qu'incomplètement résolu. Pour Halpern, ses travaux l'ont amené à la conclusion que les antihistaminiques agissent surtout sur la perméabilité capillaire. « Les antihistaminiques sont capables de bloquer et de ramener à la normale la perméabilité capillaire lorsque celle-ci a été accrue sous l'effet de certains facteurs physiopathologiques ou toxiques. » (Pasteur Vallery-Radot et B.N. Halpern.)

Ces recherches inaugurées par les pharmacologues français et continuées par des chercheurs de tous les pays, sont riches de promesses pharmacodynamiques et thérapeutiques.

## DEUXIEME PARTIE

---

# ETUDE DU N-PHENYL-N-BENZYL DIMETHYLAMINOPROPANOL

---

Le groupe des antihistaminiques de synthèse s'est enrichi d'un nouveau dérivé : le N-phényl-N-benzyl diméthylaminopropanol, dont l'oléate et le succinate ont été introduits en thérapeutique sous le nom de B 507 ou Migyl.

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'en étudier :

1° Préparation de la base et des sels,

2° Essai et dosage,

3° Toxicité,

4° Etudes pharmacologiques,

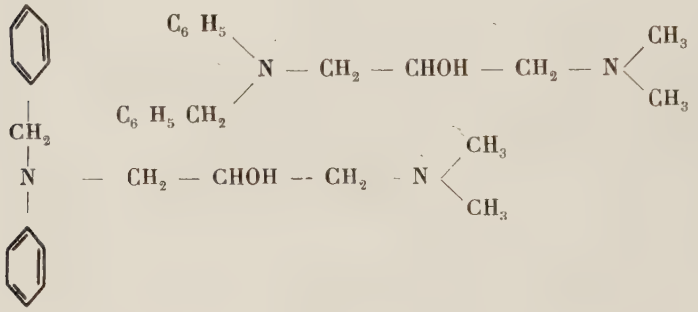
5° Etudes cliniques.

---

## I. — Préparation

### A. — *PREPARATION DE LA BASE.*

Le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol de formule :



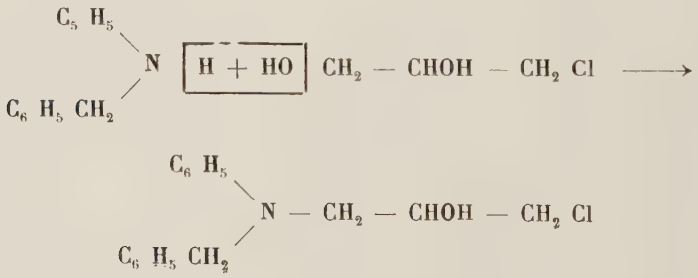
est synthétisé à partir de :

1° Benzylaniline,

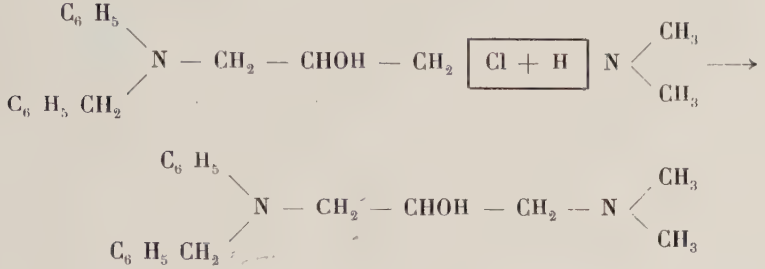
2° α épichlorhydrine,

3° Diméthylamine.

La première phase de la synthèse correspond à l'obtention de la chlorhydrine benzylaniline d'après la réaction :



qui est mise en contact avec la diméthylamine :



C'est une poudre blanche micro-cristalline à saveur légèrement amère, soluble dans l'alcool, de poids moléculaire 284,5, point de fusion 70°, au bloc Maquenne.

B. — *PREPARATION DU SUCCINATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

On met en solution à chaud dans l'alcool à 95°, l'acide succinique et on ajoute molécule à molécule le N-phényl-N-benzyl - diméthylaminopropanol. Après dissolution complète, on concentre sous vide à basse température jusqu'à consistance sirupeuse. On précipite le succinate par l'acétone, le précipité est essoré, lavé par l'acétone et l'alcool et séché à basse température.

C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau; la solution à 10 % présente une légère opalescence bleuâtre; le point de fusion est 112/113° au bloc Maquenne.

C. — *PREPARATION DE L'OLEATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

On fait réagir à 55-60° une molécule d'acide oléique et une molécule de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

C'est un liquide limpide, homogène, auquel on ajoute pour le produit commercial 5.000 U.I. de vitamine A par centimètre cube.

## II. — Essais

A. — *ESSAIS DU N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYL-AMINOPROPANOL.*

On vérifie :

1° Le point de fusion — (70° au bloc Maquenne).

2° La solubilité complète dans l'alcool : la solution obtenue doit être limpide et incolore.

3° L'absence d'aniline par copulation avec la naphtylamine.

4° L'absence de diméthylamine (réaction de Delga : transformation en diméthylthiocarbamate de cuivre; la réaction doit être négative.

5° L'absence de chlorures.

6° L'absence d'ammoniaque.

7° Il ne doit pas y avoir de résidu à l'incinération.

La base est dosée à l'état de chloroplatinate et on dose l'azote total au Kjeldahl. Le produit doit renfermer 99,5 % minimum de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

Sa teneur en azote doit être de 9,83 %.

Le composé ne présente aucune altération dans le temps.

B. — *ESSAIS DU SUCCINATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

On vérifie le point de fusion et l'on fait les mêmes essais que pour la base.

La perte de poids à 100° ne doit pas dépasser 0,5 %. Il ne doit pas y avoir de résidu à l'incinération. L'azote total au Kjeldahl est de 5,85 %.

Avant la préparation, on avait vérifié l'acide succinique qui doit être exempt de sulfates, de chlorures de métaux lourds, d'acide tartrique (sa solution au 1/29 ne doit pas être troublée par une solution d'acétate de calcium). Il ne doit pas donner immédiatement de précipité avec une solution de chlore de calcium (acide oxalique).

C. — *ESSAIS DE L'OLEATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

On fait les mêmes vérifications que pour la base et l'on vérifie l'acide oléique. Le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol et ses deux dérivés succinique et oléique ne présentent aucune altération dans le temps. Cependant le produit liquide commercial qui est l'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol auquel on a ajouté 5.000 U.I. de vitamine A par centimètre cube est soumis à des essais de stabilité.

On utilise le dosage spectrographique. Les résultats que nous avons obtenus figurent au tableau ci-dessous :

Tableau III

| Durée de conservation en jours | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vitamine A. U.I. /cm³ | 5120 | 4980 | 5060 | 4980 | 5030 | 4960 | 5120 | 5080 | 4960 |

Au 128e jour, nous avons retrouvé 99,2 % de la vitamine A contenue initialement dans nos préparations.

Nous avons fait les essais et contrôles du succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol, présenté en comprimés et ampoules, et de l'oléate présenté en solution vitaminée

## I. — *Comprimés*

a) *Poids moyen :*

Le poids moyen de chaque comprimé établi pour chaque lot homogène sur une prise d'essai de dix comprimés, ne devra pas être inférieur, ni supérieur de plus de 5 % au poids indiqué : 0,350 gr. ± 5 %.

b) *Essai de désagrégation :*

Cet essai est effectué pour chaque lot homogène sur une prise d'essai de 5 comprimés. On procède comme suit : prendre un vase à précipitation de 300 centimètres cubes de capacité, au fond duquel on disposera un petit cristallisoir de 55 mm. de diamètre et de 26 mm. de hauteur. Introduire dans le vase un tamis, formé d'un cylindre métallique de 65 mm. de diamètre et de 95 mm. de haut, dont le fond est constitué par une toile métallique, dont les mailles présentent une ouverture moyenne de 2 mm. Introduire dans le tamis, une vingtaine de billes de verre et les 5 comprimés à essayer. Verser alors dans l'appareil 100 cm³ d'eau à 20°. Imprimer au liquide un mouvement de rotation pour entraîner les billes de verre et les comprimés et renouveler cette opération toutes les 10 minutes jusqu'à dissolution ou désagrégation des comprimés.

On s'en assure en soulevant le tamis hors du liquide; on ne devra observer aucune particule solide sur la toile métallique.

Les comprimés devront dans ces conditions se désagréger en moins de 15 minutes à 20°.

c) *Dosages :*

Un échantillon moyen de 10 comprimés est broyé, puis épuisé par l'eau chaude (60°). On réunit les liqueurs d'épuisement et on dose :

— l'acide succinique,

— la base précipitée à l'état de chloroplatinate,

— l'azote total par Kjeldahlisation.

II. — *Ampoules injectables*

a) *Dosages :*

On dose successivement dans la solution :

— l'acide succinique,

— la base,

— l'azote total.

b) *Contrôle de stérilité de la solution injectable :*

On effectue ce contrôle dans les conditions habituelles.

III. — *Solution huileuse vitaminée pour l'usage externe*

Les essais et le contrôle de cette solution concernent essentiellement la vitamine A qu'elle renferme.

Dans ce cas particulier, la réaction de Carr et Price est assez peu précise et on a recours au dosage spectrographique.

On doit cependant tenir compte du fait que le spectre très déformé obtenu avec maximum à 300 mμ ne permet pas d'attribuer *a priori* à la vitamine A seule, l'absorption observée à 328 mμ.

C'est la raison pour laquelle il est indispensable de procéder à un essai comparatif avec une solution d'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol à la même concentration mais, sans vitamine A.

A titre d'exemple, on trouvera dans le tableau ci-dessous, les spectres des deux solutions entre 280 et

350 mμ (10 mg. de solution dans 50 cm³ d'isopropanol) :

| | 1 | 2 | Différence entre 1 et 2 |
|---|---|---|---|
| 280 | 159 | 139 | 20 |
| 290 | 185 | 151 | 34 |
| 300 | 232 | 176 | 56 |
| 310 | 212 | 132 | 80 |
| 320 | 126 | 28,4 | 97,6 |
| 325 | 111 | 8,3 | 102,7 |
| 328 | 106 | 4 | 102 |
| 330 | 103 | 2,9 | 101,1 |
| 340 | 83 | 1,3 | 87,7 |
| 350 | 56 | 1,0 | 55 |

1) Solution huileuse d'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

2) Solution huileuse d'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol avec vitamine A.

Ce tableau montre que par différence entre les deux spectres, on obtient une courbe caractéristique de la vitamine A, ayant un maximum compris dans la bande 325-328 mμ. On voit aussi que dans ce cas le dosage de la vitamine A, en présence de l'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol est possible sans tenir compte de l'antihistaminique, car celui-ci n'absorbe que très faiblement à 328 mμ.

Le calcul final diminue simplement de 4 pour cent le chiffre brut obtenu.

## III. — Toxicité

### 1° *TOXICITE DU N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYL-AMINOPROPANOL.*

La toxicité du N-phényl-N-benzyl-diméthylamino-propanol a été étudiée dans les conditions classiques chez le rat.

*Par voie orale :* la dose léthale 50 % exprimée en mg/kg est de 545 mg/kg.

*Par voie intraveineuse :* la dose léthale est de 42,5 mg/kg. A titre comparatif, nous empruntons à Garcia de Jalon et Velasquez, un tableau résumant la toxicité de quelques antihistaminiques :

| Produits | Animaux | DL 50 mg/kg voie intraveineuse | DL 50 mg/kg voie sous-cutanée | DL 50 mg/kg voie orale |
|---|---|---|---|---|
| Diméthyl - aminoéthyl-paraméthoxy - benzyl-amino-pyrine (ClH) . | Rat | 35 | 125 | 325 |
| | Lapin | 15 | | |
| Bénédryl . . . . . | Rat | | 125 | 150 |
| | Lapin | 12 | | |
| 2 - phényl benzylamino méthyl - imidazoline (ClH) . . . . . | Rat | | | 150 |
| Benzyl - α - pyridyl - diméthyl - éthylène diamine . . . . . | Rat | 16 | 80 | 275 |
| | Lapin | 10 | | |
| N - phényl - N - benzyl-diméthylaminopropanol . . . . . | Rat | 42,5 | | 545 |

Après la détermination de la dose léthale, nous avons poursuivi notre expérimentation sur l'animal afin de vérifier les réactions pathologiques éventuelles, en examinant notamment :

*a*) La courbe pondérale,
*b*) La formule sanguine,
*c*) La croissance des jeunes animaux.

L'expérimentation a été réalisée sur :
— 4 chiens, 6 rats, 12 lapins.

Ces animaux ont été divisés en deux lots :

*A*) Les animaux du premier lot recevaient le produit par voie intraveineuse à raison de 30 mg/kg. Chaque animal recevait trois séries de cinq injections consécutives à intervalles de 24 heures. Mis en observation au cours du traitement et pendant les semaines qui sui-

virent, nous n'avons noté aucune anomalie dans leur comportement; ils ont continué de s'alimenter normalement et n'ont présenté aucun trouble digestif ou autre. Les mêmes examens étaient faits sur des témoins. Nous avons vérifié la courbe pondérale, la formule sanguine, la composition chimique du plasma.

De ces examens nous pouvons conclure que :

1° La courbe pondérale est superposable à celle des témoins.

2° Il n'y a pas de modification de la formule leucocytaire.

3° Les chiffres de la glycémie, de l'urée, des protides et du chlore plasmatique sont normaux.

Trois animaux ont été sacrifiés pour autopsie contrôlée par l'examen histologique. On n'a relevé aucune anomalie, ni lésion viscérale.

*B*) Dans des conditions de durée et de rythme d'administration identique, les animaux du second lot ont reçu le produit par sondage gastrique pratiqué à jeûn.

Les doses administrées étaient de 60 mg/kg par jour à intervalles de 24 heures. Nous avons procédé aux mêmes vérifications que dans le cas précédent, elles nous ont conduit à des conclusions analogues.

De jeunes animaux (6 lapins, 18 rats) ont été traités de la même manière qu'indiquée précédemment, nous avons pu contrôler un comportement identique à celui des adultes, il n'a été constaté aucune réaction pathologique de la croissance.

II. — *TOXICITE DU SUCCINATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

Les expériences ont été faites sur le cobaye par voie intrapéritonéale.

Tableau V

| Quantité injectée en mg/kg) | Nombre de cobayes morts / Nombre de cobayes utilisés | Temps de survie des animaux morts (en minutes) |
|---|---|---|
| 500 | 4/5 | Moins de 10 minutes |
| 400 | 5/5 | 10', 10', 13', 14' et 60' |
| 300 | 5/5 | 10', 22', 25', 36' et 40 |
| 200 | 3/5 | 33', 43' et 60' |
| 175 | 2/5 | 40' et 75' |
| 150 | 1/5 | 45' |
| 125 | 0/5 | » |
| 100 | 0/5 | » |

En appliquant la formule de Behrens on peut calculer :

— dose léthale par voie intrapéritonéale-cobaye = 198 mg/kg.

Les observations concernant la symptomatologie peuvent être résumées ainsi :

*Dose de 400 à 500 mg/kg :*

Bien qu'utilisée à concentration assez élevée (20 %), le produit ne semble pas douloureux par injection. 2 à 3 minutes après celle-ci, les animaux sont atteints de paralysie des pattes arrières, ils traînent leur train postérieur et chose curieuse, cherchent à grimper avec leurs pattes avant, le long des parois latérales de leurs cages, mais ils ne tardent pas à tomber en arrière, ils ont une ou deux convulsions assez vives et tombent sur le côté, les pattes étant soumises à un « mouvement de péda-

lage », puis ils restent atteints de paralysie flasque. Leur respiration devient pénible, dyspnéique, l'apnée s'installe, d'abord temporaire, puis définitive, le cœur bat encore pendant quelques instants, s'arrête.

*Dose de* 150 *à* 300 *mg/kg :*

Pendant un temps, pouvant aller jusqu'à 10 minutes pour certains, les animaux ne présentent pas de symptômes apparents. Puis ils deviennent très agités, traversant la cage en tous sens, butant contre les parois. Ils sont ensuite atteints de tremblements de tout le corps.

Ces troubles musculaires sont intermittents, les animaux relèvent la tête, se redressant sur le train postérieur et tombent sur le dos. La cambrure de celui-ci devient concave et d'une brusque détente, l'animal intoxiqué est projeté en arrière, il peut ainsi en plusieurs convulsions répétées parcourir un assez long espace (traversée du laboratoire). Brusquement il s'immobilise et les myoclonies ne tardent pas à alterner avec l'immobilité. Après plusieurs crises les animaux restent immobiles, leur respiration est pénible. A ce moment ou bien la mort survient ou après un temps assez long, une demi-heure à une heure, les périodes d'agitation reviennent de moins en moins intenses et de plus en plus espacées. Ils reprennent ensuite une position normale avec toutefois quelques tremblements qui vont en s'estompant. En tout cas, le lendemain ils ont à nouveau leur comportement habituel.

*Dose de* 100 *mg/kg :*

A cette dose nous n'avons jamais observé qu'une vive agitation de ces animaux et un peu de tremblement de tout le corps. Ce n'est que dans deux cas que nous avons observé quelques-unes des convulsions analogues à celles signalées plus haut.

## III. — *TOXICITE DE L'OLEATE DE N-PHENYL-N-BENZYL-DIMETHYLAMINOPROPANOL.*

En solution huileuse, ce produit étant destiné à être appliqué sur les revêtements cutanés et les muqueuses dans les manifestations locales de l'allergie et le prurit, nous avons aussi étudié les réactions de l'animal à son application.

1° *Revêtements cutanés :*

L'expérience a été pratiquée chez le cobaye après mise à nu des téguments d'une petite surface de la région dorso-lombaire. On appliquait la solution sur le revêtement cutané et afin d'obvier à l'élimination du produit par grattage, on recouvrait la surface traitée d'un pansement soigneusement assujetti.

Après une vingtaine d'applications, il nous a été permis de vérifier l'absence de lésions cutanées; l'épiderme restait souple, ne présentait aucune pigmentation anormale.

2° *Muqueuses :*

Plusieurs lapins ont reçu la solution en instillation au niveau de la muqueuse nasale. Nous n'avons noté aucune réaction de cette muqueuse.

Appliqué sur la cornée du lapin, il y a eu parfaite tolérance de la solution sans aucune autre manifestation qu'une légère anesthésie. Ce pouvoir anesthésique a été étudié en se servant de la technique de Jean Régnier. On examine la sensibilité de la cornée du lapin en touchant celle-ci avec l'extrémité d'un crin monté. Normalement le réflexe de fermeture des paupières se produit au premier contact du crin avec la cornée; lorsque celle-ci est anesthésiée, il est nécessaire de répéter les excitations avec un certain rythme.

*Conclusions :*

L'expérimentation du N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol et de ses sels administrés par les différentes voies nous a conduit aux conclusions suivantes :

1° La dose léthale apparaît comme très élevée.

2° Ce produit offre une très large marge de sécurité; il ne possède aucun effet toxique aux doses préconisées en thérapeutique.

## IV. — *ETUDE PHYSIOLOGIQUE.*

### A) *Propriétés pharmacodynamiques*

1° *Action sur le système nerveux central :* à l'encontre de beaucoup d'antihistaminiques, le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol ne possède aucune action hypnotique ou analgésique sur le système nerveux central. Par contre, il est doué de propriétés anesthésiques locales.

2° *Action sur le système neuro-végétatif :* des résultats assez contradictoires ont été publiés quant à l'action des substances antihistaminiques, en général, sur le système neuro-végétatif. Le N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol a une action antiacéthylcholinique. Aux faibles concentrations (0,2 à 2 $\gamma$) le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol n'a aucune action sensible sur spasme de l'intestin isolé de lapin, provoqué par l'acéthylcholine (2 mg/0/00).

A des concentrations plus élevées (10 à 20 $\gamma$ cm$^3$), on observe l'atténuation de ce spasme (fig.1).

Chez le chat spinal, le dérivé augmente les effets hypertenseurs de l'adrénaline, mais il exerce au contraire un effet antagoniste sur l'oreille isolée de lapin, annulant les effets de l'adrénaline ajoutée au liquide de perfusion.

FIG. 1. — Action du succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol sur le spasme produit par l'acéthylcholine sur l'intestin isolé de lapin.

| Concentration en N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol (par cm³) | Pourcentage de concentration |
|---|---|
| 20 γ | 100 % |
| 15 γ | 59 % |
| 10 γ | 32 % |

3° *Action cardio-vasculaire :*

a) *Action sur le cœur isolé de grenouille :*

On opère suivant la technique de CLARK. A la concentration de 1 p. 100.000, le N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol est sans action, alors qu'à des concentra-

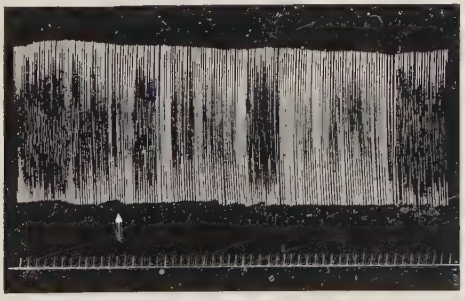


FIG. 2. — Cœur isolé de grenouille. Technique de Clark. La flèche indique l'addition au bain de survie de N - phényl - N - benzyl -diméthylaminopropanol. Concentration : 1 pour 100.000. Temps : 6 secondes.

tions 10 fois plus fortes on peut noter des effets systolytiques, avec augmentation du tonus du myocarde et diminution de l'amplitude des contractions. A des

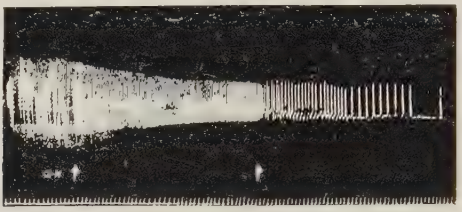


Fig. 3. — Cœur isolé de grenouille. Technique de Clark. Les flèches indiquent l'addition au bain de survie de N - phényl - N - benzyl - diméthylaminopropanol. Concentration : 1 p. 10.000 Temps : 6 secondes.

concentrations encore plus élevées, on assiste à l'arrêt du cœur en systole (fig. 2 et 3).

b) *Action sur une préparation vasculaire de grenouille :*

On utilise la technique de Lowen-Trendelenburg modifiée par Pissemeky. On peut voir sur le graphique qu'une perfusion à l'aide du liquide de Ringer renfermant 1 0/00 de l'antihistaminique est suivie d'effets vaso-constricteurs (fig. 4).

4° *Action sur le muscle strié :*

Sur la préparation neuro-musculaire, le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol développe des effets cu-

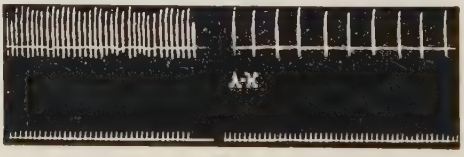



Fig. 4. — Préparation vasculaire de grenouille selon Lowen - Trendelenburg. En AH, la préparation est préparée par du Ringer à 1 pour 1.000 de N - phényl - N - benzyl - diméthylaminopropanol.

rariques et antivératriniques particulièrement nets qui semblent liés à ses propriétés anesthésiques locales.

5° *Action antimyotique :*

A doses relativement faibles, le produit n'a pas d'effet musculotrope sur l'action contracturante du chlorure de Baryum.

A doses plus élevées (20 microgrammes/cm³), on note

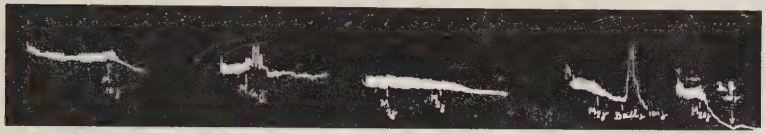


Fig. 5. — Action du succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol sur l'intestin isolé de lapin et sur les contractures produites par le chlorure de baryum.

une action anticontracturante mais avec favorisation de l'effet paralysant du $Cl_2Ba$ (fig. 5).

B) *Propriétés antihistaminiques*

Les antihistaminiques de synthèse suivant leur nature chimique s'opposent avec plus ou moins d'efficacité aux diverses perturbations physiologiques causées par l'histamine.

D'une façon générale (Halpern), ils annulent tous les effets de l'histamine sur la musculature des organes lisses. Les troubles circulatoires histaminiques sont plus difficilement modifiables. Quant aux propriétés excito-secrétoires de l'histamine, elles ne sont pas influencées par les antihistaminiques.

*Action antagoniste sur les muscles lisses :*

1° *Action sur les bronches :* les bronches de cobaye étant très sensibles à l'histamine, cette propriété a été utilisée pour étudier les antagonistes de l'histamine.

Les techniques *in vitro* de Castillo et de de Beer, utilisant une chaîne constituée par des anneaux isolés de la trachée de cobaye, sont d'une assez grande sensibilité, mais on préfère de beaucoup les techniques *in vivo* dues à Halpern. Ce test très objectif et très fidèle consiste à déterminer le temps pendant lequel un cobaye peut supporter un aérosol d'une solution d'histamine. Les animaux sont placés dans une cage étanche sur les parois latérales (fermeture de la porte par joint de caoutchouc), munie d'une cheminée à la partie supérieure et d'un double fond. La paroi inférieure est pleine. Le plancher sur lequel reposent les animaux est percé de trous. Entre les deux, circule une canalisation percée de trous également et reliée à un aérosolyseur contenant une solution d'histamine à 4 0/00 dans une solution glycérinée à 10 %.

L'inhalation d'aérosol d'histamine ne tarde pas à provoquer un bronchospasme, dyspnée asthmatiforme très rapidement mortelle. Presque immédiatement après la contracture des muscles bronchiques, l'animal tombe. On le sort alors très rapidement de la cage. Il survit s'il n'est pas trop atteint ou s'il est protégé.

Les antihistaminiques retardent ou empêchent la chute de l'animal et ce retard a été trouvé en liaison avec la valeur de l'antihistaminique.

Nous avons opéré ainsi :

10 minutes après injection intrapéritonéale de l'antihistaminique (succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol), les animaux sont mis dans la cage et l'aérosolyseur est mis en marche. Ce moment est pris pour origine du temps. Les essais ne sont pas prolongés au delà de 10 minutes. Passé ce temps, en effet, ils n'ont plus aucun sens.

En utilisant ce test nous avons pu mettre en évidence l'action anthistaminique de ce produit. Les résultats trouvés sont condensés dans le tableau ci-après :

TABLEAU VI

| N° de l'essai | Poids du cobaye | Quantité de succinate de N - phényl- N - benzyl - diméthyl-aminopropanol injecté en mg/kg | Temps au bout duquel l'animal chute en min. et sec. | Observations |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 470 | 10 | 6' | Survie |
| | 420 | 0 | 1' 30" | Mort |
| 2 | 400 | 10 | 1' 45" | Survie |
| | 400 | 0 | 1' 15" | Mort |
| 3 | 270 | 10 | 1' 15" | Survie |
| | 255 | 0 | 30" | Mort |
| 4 | 320 | 20 | 3' | Survie |
| | 370 | 0 | 1' 5" | Survie |
| 5 | 270 | 20 | 2' 50" | Survie |
| | 280 | 0 | 1' 20" | Mort |

Les chiffres inscrits dans ce tableau témoignent de l'action antihistaminique du N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

2° *Action sur l'intestin isolé de cobaye :*

Nous avons utilisé la technique classique : mesure des contractions de l'iléon de cobaye, baignant dans du

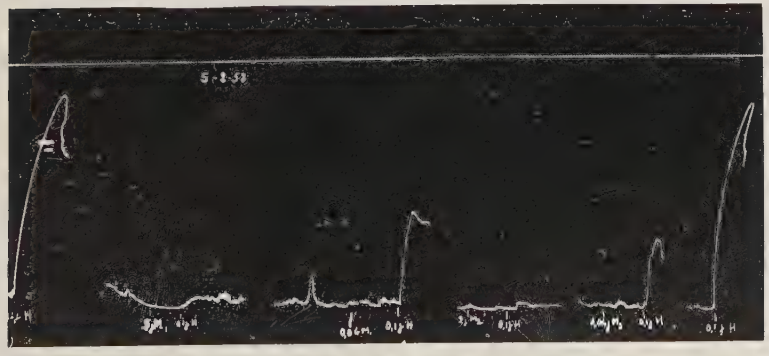


FIG. 6. — Action sur l'intestin isolé (action antihistaminique). Comparaison de l'activité antihistaminique de deux échantillons ($M_1$ et $M_2$) de succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol.

Tyrode et provoquée par une même quantité d'histamine en présence d'une même quantité de plusieurs échantillons de succinate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol (fig. 6).

On vérifie que la sensibilité de l'intestin à l'histamine est la même à la fin et au début de l'essai.

Le graphique montre que les différents échantillons (2 pour ce test) ont sensiblement la même activité.

D'un point de vue général, cet essai montre qu'une très faible concentration du composé est capable d'atténuer une très forte contraction provoquée par l'histamine et il ne faut pas une concentration très élevée pour annuler totalement cette contraction. Halpern et Mauric ont montré pour l'antergan qu'il existe un rapport constant entre les doses d'histamine et d'antihistaminique qui se neutralisent sur l'intestin.

3° *Action sur l'utérus isolé et sur la vésicule séminale du cobaye :*

En utilisant la même technique, nous avons vérifié l'action inhibitrice du produit sur les contractions provoquées par l'histamine.

C) *Action antianaphylactique*

a) *Sur l'animal* in vivo : chez l'animal préalablement sensibilisé, l'administration de ce produit prévient l'apparition du choc anaphylactique déclenché par l'injection intraveineuse du sérum sensibilisant.

b) *Organes isolés :* le phénomène de Schulz-Dale est inhibé par addition, au bain de survie des organes prélevés sur l'animal sensibilisé de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol.

Un fragment d'intestin ou une corne utérine de cobaye sensibilisé, placé dans un bain de Tyrode, répond de façon spécifique par une concentration violente à l'adjonction d'antigène. La réadjonction de la même

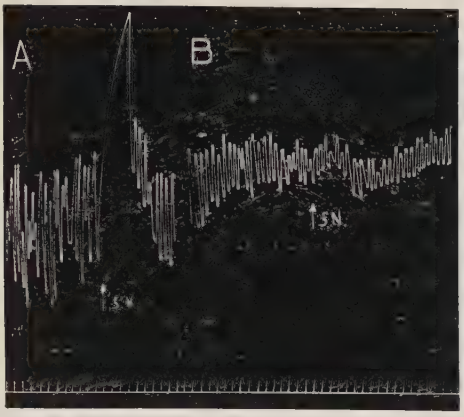



Fig. 7. — Préparation d'iléon isolé de cobaye sensibilisé avec du sérum de cheval. — En A, réponse de l'organe à 0,5 cc. de sérum de cheval. En B, fragment intestinal du même animal maintenu au préalable pendant 15 minutes dans une solution de Ringer contenant du N-phényl-N - benzyl - diméthylaminopropanol (1 p. 500.000). En S.N., addition au bain de 1 cc. de sérum de cheval.

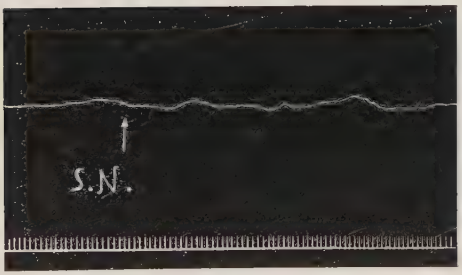



Fig. 8. — Vésicule séminale de cobaye (organe isolé) sensibilisé avec du sérum de cheval. Avant d'être sacrifié le cobaye a reçu une injection de 0,005 de N - phényl - N - benzyl - diméthylaminopropanol. — En S.N. : addition au taux de 1 cc. de sérum sensibilisant.

quantité d'antigène n'est plus suivie d'aucune réponse. En 1942, Halpern montre qu'un fragment d'intestin de cobaye sensibilisé et traité par 10 mg/kg d'antergan ou de phenergan, ne réagit plus *in vitro* à l'addition d'antigène. De même, si l'antihistaminique est ajouté au bain dans lequel on plonge l'organe sensibilisé, la réaction de Schulz-Dale est inhibée. Staub et Bovet et différents auteurs ont montré des constatations analogues avec divers antihistaminiques : F. 929, F. 1571, bénedryl, antistine. Pour le N-phényl-N-benzyl-diméthyalaminopropanol, le phénomène de Schulz-Dale est inhibé à la concentration de 1 p. 500.000.

L'étude a porté sur l'iléon isolé de cobaye, et la vésicule séminale de ce même animal préparés avec du sérum de cheval (fig. 7 et 8).

Comme les autres antihistaminiques, le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol est incapable d'inhiber les *effets excito-secrétoires* de l'histamine.

Aucune explication plausible de cette défaillance n'a été jusqu'à maintenant fournie, malgré de nombreuses recherches.

### D) *Effet antihyaluronidasique*

Certaines substances possèdent *in vitro* une activité antihyaluronidasique et s'opposent à la réduction de la turbidité d'une certaine quantité d'acide hyaluronique par l'enzyme tissulaire. Ce sont avant tout les anti-inflammatoires et les anti-exsudatifs comme l'A.C.T.H., la Cortisone, les salicylates, l'Héparine. Mais beaucoup d'autres corps possèdent à des degrés divers le pouvoir inhibiteur et parmi eux les antihistaminiques de synthèse et entre autre le N-phényl-N-benzyl-diméthyl-aminopropanol.

Digonnet et Cahn ont étudié cette inhibition sur l'animal à l'aide de deux tests :

1° Les variations de la surface de diffusion d'un colorant (test de Hechter).

2° La variation de la surface de diffusion d'une perfusion médicamenteuse.

Les deux tests *in vivo* ont été préférés à l'étude de la réduction *in vitro* de la viscosité ou de la turbidité de l'acide hyaluronique, de nombreux auteurs ayant montré qu'un parallélisme ne pouvait exister entre cette réduction et l'activité de diffusion d'une hyaluronidase. Ces auteurs ont employé le test de Hechter. Ils ont injecté dans le derme du flanc rasé de lapin, divers groupes de substances. Nous ne nous intéresserons qu'aux résultats des antihistaminiques et de l'histamine. Les auteurs ont mesuré le temps de la diffusion cutanée avec hyaluronidase de ces corps colorés à l'encre de Chine.

Voici leurs résultats :

Diffusion témoin de 3/10 de cc. d'un mélange à parties égales de hyaluronidase et de sérum physiologique teinté d'encre de Chine, en injection intradermique dans le flanc rasé d'un lapin. La diffusion est maximum à 15 minutes et monte peu après à 30 minutes. Les auteurs ont choisi une courbe de diffusion témoin dont les valeurs aux temps 1 minute, 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes, 30 minutes, ont été fixées à 100. La diffusion des substances médicamenteuses a été évaluée en pour cent par rapport à la valeur témoin.

Sur un animal normal non anesthésié, le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol, nettement inhibiteur, abaisse la diffusion de l'enzyme de 50 %.

## V. — *ETUDE CLINIQUE.*

L'expérimentation clinique a été faite dans plusieurs services hospitaliers, qui ont bien voulu nous transmettre leurs observations.

Notre thèse n'étant pas une thèse de médecine, nous n'en citons qu'une partie.

OBSERVATION N° 1. — Eruption urticarienne.

M. D... C., 43 ans.

Ce malade est entré dans le service pour un dolichocolon mis en évidence par un transit baryté. Il est atteint d'une constipation opiniâtre responsable, semble-t-il, de fréquentes crises d'urticaire jugulées jusqu'à présent par un régime approprié.

Ces crises s'échelonnent habituellement sur huit jours, elles s'accompagnent d'un violent prurit, mais laissent le malade apyrétique.

M. D... est en pleine poussée urticarienne, lorsque nous décidons de le soumettre à un traitement de B 507. Il reçoit une injection du produit par voie intramusculaire et 4 comprimés répartis dans la journée. Après 48 heures de ce traitement, nous notons une disparition complète des papules. Le traitement est poursuivi uniquement avec les comprimés à dose décroissante pendant deux jours encore. Rémission complète et cessation du traitement qui s'est d'ailleurs révélé très bien toléré.

OBSERVATION N° 2. — Eczéma.

M. R..., 35 ans, eczéma récidivant de la face chez ce malade hospitalisé pour un syndrome gastrique mal défini, les différents examens radiologiques n'ayant pu mettre en évidence qu'un estomac ptosé.

Lésions eczémateuses suivantes localisées autour du cou et à la racine des cheveux.

Nous administrons à ce malade 4 comprimés par jour de B 507 et nous instituons une thérapeutique locale consistant en pulvérisations de ce produit en solution huileuse. Après trois jours de traitement, le suintement est plus discret et la poussée en voie de régression.

Guérison complète au 6e jour.

OBSERVATION N° 3. — Œdème de Quincke.

M. A... ben M...

Œdème de Quincke chez un malade nord-africain survenu, semble-t-il, à la suite d'infiltrations locales de novocaïne pour entorse du genou. Le visage est tuméfié et on note un eczéma bilatéral.

Nous instituons un traitement d'attaque à raison de deux injections intramusculaires et dans l'intervalle la prise de quatre comprimés de B 507.

Guérison de l'œdème en trente-six heures.

La poussée eczémateuse des paupières semble avoir notablement regressé dans ce laps de temps.

OBSERVATION N° 4. — Réaction sérique.

M. S... G., 37 ans.

Malade du service présentant une sérieuse insuffisance hépatique consécutive à un ictère catarrhal, il y a deux ans.

En se livrant à de menus travaux de plomberie dans les bains de service, M. S... s'est fait une profonde coupure de la région palmaire de la main droite. Il reçut alors une piqûre antitétanique. Au 6e jour, après la piqûre, réaction sérique violente avec vomissements et céphalées, bouffissure considérable des lèvres et des paupières. Température à 39°2.

Deux injections intramusculaires et huit comprimés de B 507 ont amené en quarante-huit heures une apyrexie complète et la rémission totale du syndrome.

OBSERVATION N° 5. — Asthme.

M. H..., 57 ans.

Séjourne dans le service pour une dyspnée asthmatiforme avec épisodes douloureux. L'examen clinique et radiologique a montré un emphysème sans atteinte parenchymateuse.

L'état général est bon malgré quelques petites poussées thermiques.

En raison de la pusillanimité de ce malade à psychisme par ailleurs anormal, nous renonçons aux injections pour lui faire prendre 6 comprimés de B 507 par jour.

Après trois jours de traitement, on note une régression sensible de la dyspnée, le volume de l'expectoration diminue. Nous réduisons la dose journalière à 4 comprimés. L'amélioration se prolongeant, nous supprimons toute thérapeutique.

OBSERVATION N° 6. — Eczéma.

M. R..., 44 ans.

M. R... est entré dans le service pour un anthrax du cou pour lequel un traitement local sulfamidé a été institué. Dès le second poudrage, nous assistons à une poussée eczémateuse qui, s'étendant vers la région parotidienne droite, tend à gagner la face.

Suppression du poudrage sulfamidé et pulvérisation de B 507 amènent une régression rapide des lésions.

OBSERVATION N° 7.

M. C..., 50 ans.

Eruption eczémateuse sus-pubienne, scrotale, et de la face interne des cuisses; prurit intense (l'ensemble dure depuis 4 mois).

Traitement : B 507 local. Dès la première application, cessation du prurit. Dix jours plus tard, disparition quasi-complète des lésions.

OBSERVATION N° 8.

M. L... Marcel, 54 ans.

Grippe, fièvre à 38°, vers 15 h., absorption de un seul comprimé de Véganine. La nuit, apparition de prurit. Le lendemain matin, éruption urticarienne sur tout le corps; la face est tuméfiée, les yeux sont gonflés; tous les éléments urticariens sont très marqués et très prurigineux.

Traitement : B 507 comprimés.

Un comprimé à 17 h., un à 19 h., un à 24 h. Le lendemain matin, l'éruption est aussi marquée et aussi prurigineuse : ce jour, absorption de 3 comprimés de B 507 à deux heures d'intervalle; le soir, les yeux sont dégonflés, les éléments urticariens en voie de disparition; le 3e jour, absorption de 3 comprimés à deux heures d'intervalle; le soir, l'affection est pratiquement terminée; le 4e et le 5e jours, R.A.S.; le 6e jour, légère reprise de

l'éruption : absorption de 3 comprimés, guérison. Dans les antécédents, on retrouve la notion d'une éruption urticarienne apparue brusquement au cours d'un match de boxe auquel assistait le patient. Celui-ci a d'ailleurs présenté dans sa vie de nombreuses éruptions de ce genre. Donc, efficacité indubitable de l'antihistaminique chez un sujet particulièrement enclin aux accidents colloïdo-classiques.

OBSERVATION N° 9.

M. D..., 32 ans.

Erythrodermie déclenchée par un traitement au pyramidon : l'éruption dure depuis une vingtaine de jours sans qu'aucun médicament n'ait pu la faire céder. Elle est très prurigineuse. Pendant 8 jours, vaporisations quotidiennes de certaines plages au B 507 : amélioration considérable au niveau des zones traitées.

OBSERVATION N° 10.

M. C... F., 42 ans.

Dermatose prurigineuse de la face antérieure du thorax. Vaporisations locales au B 507. Après six applications, cessation du prurit.

OBSERVATION N° 11.

M. K..., 49 ans.

Eruption urticarienne très prurigineuse du bas-ventre, de l'aîne et de la face interne des cuisses chez un sujet hypersensibilisé par la fabrication de produits chimiques. Tous les essais thérapeutiques ont été vains. Une première application de B 507 liquide calme le prurit. Une deuxième application, faite le lendemain, fait cesser complètement les douleurs.

Ultérieurement, quelques poussées extrêmement légères d'urticaire sont stoppées par l'application de B 507.

OBSERVATION N° 12.

Mlle X..., 30 ans.

Prurit anal depuis plusieurs années. Echec de toutes thérapeutiques. L'application de B 507 liquide calme instantanément le prurit. Ultérieurement, de nouvelles poussées sont calmées par le B 507.

## CONCLUSIONS

L'expérimentation du N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol, du succinate et de l'oléate de N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol administrés par différentes voies, nous a conduit aux conclusions suivantes :

1° La dose léthale apparaît comme très élevée.

2° Le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol et ses sels ne modifient pas la formule sanguine, la glycémie, l'urée, les protides et le chlore plasmatique. La courbe pondérale d'animaux ayant été traités au N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol est superposable à celle d'animaux témoins.

3° Le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol et ses sels, offrent une large marge de sécurité et ne possèdent aucun effet toxique aux doses préconisées en thérapeutique.

4° Ces produits possèdent des propriétés anesthésiques locales.

5° Leur activité antihistaminique serait très légèrement inférieure à celle de certains dérivés de la phéno-

thiazine, mais comme ils n'ont *aucune action narcotique*, nous dirons qu'ils nous paraissent pouvoir être utilisés comme *antihistaminique de jour.*

6° Les observations cliniques qui nous ont été communiquées par différents services nous permettent de dire que le N-phényl-N-benzyl-diméthylaminopropanol a une activité thérapeutique remarquable.

Vu : *Le Président de Thèse :*
V. BRUSTIER.

Vu : *Le Doyen :*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 8 octobre 1952.

*Le Recteur,*
*Président du Conseil de l'Université :*
P. DOTTIN.

## BIBLIOGRAPHIE


Ackermann. — *Ztschr. f. Biol.* 54, 387, 1910.

Adelsberger. — *Fortschr. d. Therap.* 13, 568, 1937.

Arbesman, Koepf et Leuzner. — *Journal Allergy.* 17, 275 1946.

Baraud, Genevois, Mandellon et Ringenbach. — Compte rendu Acad. des Sciences. 222, 760, 1946.

Barger, Gand, Dale. — *J. Physiol.* 41, 4999, 1911.

Bickel. — *Schw. Med. Wschr.* 74, 203, 1944.

Bickel. — *Schw. Med. Wschr.* 75, 355, 1945.

Bickel. — Première journée de thérapeutique clinique. Skira, Genève, 253, 1946.

Bickel, Gate et Pellerat, Decourt et Parrot. — XXVI[e] Congrès français de Médecine. Masson, Paris, 1947.

Bovet et Viaud. — XI[e] Intern. Congress pure and applied Chemistry. London, 1947.

Bickel. — II[e] Congrès International de Thérapeutique. Arscia. Bruxelles, 1949.

Bovet et Bovet-Nitti. — Un vol. Bâle. Karger, 1948. P. 741.

Bovet et Walthert. — *Ann. Pharm. franç.* 1944. 2 suppl. N° 4, 1.

Bovet. — II[e] Congrès Intern. Thérap. Bruxelles, 1949.

Bovet et Staub. — C.R. Soc. Biol. 124, 547, 1937.

Committee on therapy of the am. ac. of all. — *J. Allergy.* 21, 255, 1950.

Council on pharmacy and chemistry. — *American Med. Asso.* J.A.M.A. 142, 566, 1950.

Code. — *J. Physiol.* 90. 349, 1937.
— *Amer. Journ. Physiol.* 127, 78, 1939.
— Proc. Staff Meet. Mayo/Clin. 20, 439, 1945.

Cohen et Friedman. — *Journal Allergy.* 14, 195, 1943.

Craig et Clark. — *Brit. Med. Journ.* 1, 6, 1949.

Crumbley. — *J.A.M.A.* 143, 726, 1950

Dale et Laidlow. — *Journ. Physiol.* 43, 183, 1911.
— *Journ. Physiol.* 52, 355, 1919.

Dale. — *J. exp. Med.* 1, 103, 1920.
— Lancet. 1, 1179, 1233, 1285, 1929.

Deichman. — Division of pharmacology. Albany Medical College, 1950.

Editorial : Risks of antihistamine medication.
— Lancet. 1, 28, 1950.

Edlebacher, Jucker, Baur. — *Ztschr. f. physiol. Chem.* 247, 63, 1937.

Elkinton, Hunt, Godfrey, Mc Crory, Rogerson, Stoke.
— Proceedings of the First Clinical A.C.T.H. Conference, 1950.

Feinberg. — *Illinois M.J.* 97, 324, 1950.

Fourneau et Bovet. — Arch. Intern. de pharmacodyn. et de thérap. 46, 178, 1933.
— Compte rendu Soc. de Biol. 113, 388, 1933.

Garcia de Jalon et Velasquez. — Histamina y antihistaminicos. Barcelone, 1950.

Friedmann. — *Ztschr. f. imm. u. exp. ther.* 2, 591, 1909.

Halpern. — Arch. Internat. Pharmacodyn. 68, 339, 1942. 1945.
— *Journal Méd. Lyon.* 23, 409, 1942.
— Compte rendu Soc. de Biol. 139, 625, 1945.
— Compte rendu Soc. de Biol. 140, 363, 1946.
— Arch. Int. Pharmacodyn. et thérap. 74, 314, 1947.
— *Journ. Allergy.* 18, 263, 1947.
— *Presse Médicale.* 59, 949, 1949.
— II[e] Congrès Int. Thérap. Bruxelles, 1949.

HALPERN et CRUCHAUD. — Compte rendu Soc. de Biol. 141, 1038, 1947.

HALPERN et DUCROT. — Compte rendu Soc. de Biol. 140, 361, 1946.

HALPERN et DEBRAY. — *Bull. et Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 62, 607, 1946.

HALPERN, PERRIN et DEWSP. — Compte rendu Soc. de Biol. 141, 1125, 1947.
— *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 24, 2561, 1948.

HALPERN et HAMBURGER. — *J. Canada M. A. J.* 59, 322, 1948.

HALPERN, HAMBURGER et CRUCHAUD. — Acta allergol. 1, 97, 1947.

HALPERN et LAUBSCHER. — *Semaine des Hôpitaux de Paris.* 21, 667, 1948.

HALPERN et BRIOT. — C.R. Soc. Biol. 114, 633, 1949.

HALPERN et WALTHERT. — C.R. Soc. Biol., 139, 402, 1945.

HAMBURGER, MULLIEZ et HALPERN. — *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 62, 600, 1946.

HAMBURGER, HALPERN et NEEL. — C.R. Soc. Biol. 139, 402, 1945.

HAZARD. — *Progrès Méd.* 23, 403, 1945.
— *Rev. Méd. Suisse Rom.* 66, 617, 1946.

JAUSION et KOUCHNER. — Rapport sur l'histamine. Congrès des Dermatologistes de langue française. Paris, 1939.

KATZ et COHEN. — *J. Amér. Méd. Assoc.* 117, 782, 1941.

KATZ. — Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd. 49, 272, 1942.

KESSLER. — J.M. Soc. New Jersey. 47, 29, 1950.

KYSER, Mc. CARTER et STENGLE. — *Journal Lab. a. Clin. Med.* 32, 379, 1947.

LANDAU, MARRIOTT et GAY. — *Bull. Johns Hopkins. Hosp.* 83, 343, 1948.

LANDS, HOPPE. — *Journ. Pharmacol. and Expert. Therap.* 95, 45, 1949.

Last et Loew. — *Journ. Pharm. a. Exper. Therap.* 89, 81, 1947.

Leopold, Dean et Blazar. — *Am. J. Opht.* 32, 31, 1949.

Lewis et Grant. — Heart. II. 209, 1924.

Loew et Kaiser. — Proc. Soc. exp. Med. a. Biol. 58, 235, 1945.

Leavitt et Code. — *Journ. Lab. a. Clin. Méd.* 32, 334, 1947.

Lehman. — *Journ. Pharm. a. Exp. Therp.* 92, 249, 1948.

Mc. Intire, Roth et Shaw. — *Soc. Biol. Chem.* 170, 537, 1947.

Mc. Bavack, Drekter, Schutzer, Heisler. — *Journ. Allergy.* 19, 251, 1948.

Mayer. — *Journ. Allergy.* 17, 133, 1946.
— *Ann. Allergy.* 5, 113, 1947.

Mayer et Briusseau. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 63, 187, 1946.

Meyer et Bucher. — *Schweiz. Med. Wochr.* 76, 294, 1946.

Meier et Bucher. — Progress in Allergy. 2, 290, 1949.

Miller. — *Ann. Allergy.* 8, 68, 1950.

Mosko, Peterson. — J. Invest. Dermat. 14, 1, 1950.

Mozer. — Troisième journée de thérap. clin. Genève. Skira. 199, 1947.

Moynahan et Watson. — Nature. London. 163, 173, 1949.

Murray. — Indust. Med. 18, 215, 1949.

Parrot. — Thèse Médecine. 1938.

Parrot. — C.R. Soc. Biol. 142, 631, 1948.

Parrot. — J. Physiologie. 2, 41, 1949.

Parrot, Debray, Richet. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 61, 1943.

Parrot et Gabe. — C.R. Soc. Biol. 139, 965, 1945.

Pasteur Vallery-Radot, Hamburger, Halpern. — *Semaine Hôp. Paris.* 24, 655, 1948.

Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Halpern, Domart et Holtzer. — *Semaine Hôp. Paris.* 24, 666, 1948.

Pasteur Vallery-Radot, Halpern, Reber. — C.R. Soc. Biol. 1942, 1933, 1948.

Pasteur Vallery-Radot, Halpern. — *Gazette Médicale de France.* 23, 1951.

Regnier. — *J. Bull. Scien. Pharmacol.* 34, 641, 1928.

Reuse. — C.R. Soc. Biol. 142, 638, 1948.

Rose. — *Amér. Journ. Méd.* 3, 545, 1947.

Roth, Schweiz. — *Med. Wsch.* 71, 89, 1941.

Scheinberg. — *Journ. Méd. Franç. Assoc.* 132, 78, 1946.

Serafini. — *Journ. Allergy.* 19, 256, 1948.

Shapiro et Ivy. — Arch. Int. Med. 38, 237, 1926.

Staub. — *Ann. Inst. Pasteur.* 63, 400, 1939.
— Thèses Sciences Paris. 1939.

Staub et Bovet. — C.R. Soc. Biol. 125, 818, 1937.

Todd. — Ann. Allergy. 4, 282, 1946.

Ungar et Parrot. — C.R. Soc. Biol. 129, 753, 1938.

Ungar et Lancet. — C.R. Soc. Biol. 708, 1947.

Vermeil, Halpern, Cruchaud. — C.R. Soc. Biol. 143, 77, 1949.

Waldriff, Davis, Lewis. — Arch. Dermat. et Syph. 61, 361, 1950.

Winter. — *Journ. Pharmacol. a. exp. Ther.* 90, 224, 1947.

Weiser, Evans, St Vincent. — Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd. 73, 303, 1950.

Willcox. — *Brit. Med. Journ.* 2, 732, 1946.

*Questions posées par la Faculté :*

---

1° Toxicologie des barbituriques.

2° Glycémie post-prandiale.

3° Isotopes.